

脊髓性肌萎缩症中国三级预防指南

中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会神经遗传学组

通信作者:肖波,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410013, Email: xiaobo_xy@126.com;
崔丽英,中国医学科学院北京协和医院神经内科,北京 100730, Email: pumchcuily@sina.com;
吴志英,浙江大学医学院附属第二医院神经内科,杭州 310009, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn;
王艺,复旦大学附属儿科医院神经内科,上海 201102, Email: yiwang@shmu.edu.cn

【摘要】 脊髓性肌萎缩症(SMA)是最常见的婴幼儿常染色体隐性遗传病之一,主要是运动神经元存活基因 1 突变导致的脊髓前角运动神经元进行性退行病变,以肌无力和肌萎缩为主要临床表现。我国 SMA 致病变异的总体人群携带率为 1.2%~2.2%,发生出生缺陷的风险大。三级预防的策略可有效降低 SMA 的发生率。为了进一步规范我国的 SMA 三级预防,由中华医学会神经病学分会神经遗传学组牵头国内多学科专家,遵循国内外指南的撰写规范,根据我国的研究现状和患者的特点,参考国际上最新的研究证据,并借鉴相关指南,最终总结出适合我国国情的 SMA 三级预防指南。该指南的颁布将为我国 SMA 的预防发挥积极作用,具有重要的现实意义,并将产生深远的影响。

【关键词】 脊髓性肌萎缩症; 一级预防; 二级预防; 三级预防; 指南
基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305)

Chinese guidelines for three levels of prevention of spinal muscular atrophy

Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurogenetics

Corresponding authors: Xiao Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China, Email: xiaobo_xy@126.com; Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchcuily@sina.com; Wu Zhiying, Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University of School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn; Wang Yi, Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China, Email: yiwang@shmu.edu.cn

【Abstract】 Spinal muscular atrophy (SMA) is one of the most common autosomal recessive diseases in infants and young children, characterized by muscle weakness and atrophy due to motor neuron degeneration in the anterior horn of the spinal cord, mainly caused by mutations in survival motor neuron gene 1. The overall population carrying rate of pathogenic genetic variations of SMA in China is 1.2%~2.2%, and the risk of birth defects is relatively high. Three levels of prevention strategies can effectively reduce the occurrence of SMA. In order to further standardize and improve the prevention of SMA in China, the Chinese Society of Neurogenetics summarized and evaluated the latest research evidence and referred to relevant guidelines, and finally formed a guideline for three levels of prevention of SMA. This guideline will play a positive role in the practice of SMA prevention in China.

【Key words】 Spinal muscular atrophy; Primary prevention; Secondary prevention; Tertiary prevention; Guidelines

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221020-00782

收稿日期 2022-10-20 本文编辑 郑晴

引用本文:中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 脊髓性肌萎缩症中国三级预防指南[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(5): 476-484. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221020-00782.



Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFC1005305)

Conflicts of interest: None declared

脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 是一种常染色体隐性遗传的神经肌肉疾病, 主要是运动神经元存活基因 1 (survival motor neuron gene 1, *SMN1*) 突变导致的脊髓前角 α -运动神经元退化变性, 以严重的肌无力和肌萎缩为主要临床特征。SMA 临床表现多样, 起病年龄跨度大, 根据起病年龄和临床表现分为 5 型, 其中 1 型是最常见和最严重的类型, 该型患儿出生后 2 年内常因呼吸衰竭死亡。95% 的 SMA 由 *SMN1* 双等位基因纯合缺失导致, 本指南中的 SMA 特指位于 5q13 的 *SMN1* (OMIM#600354) 致病性变异导致的 5q-SMA。我国 SMA 致病变异的总体携带率为 1.2%~2.2%, 据此推算中国现存 SMA 致病变异的携带者 (简称 SMA 携带者) 约有 3 000 万人。SMA 致病变异在人群中的携带率高, 患者病情严重、花费大、预后差, 生存和生活质量低下, 其家庭不堪重负。SMA 病因明确, 三级预防符合卫生经济学的筛查策略, 也是目前预防 SMA 的最佳选择。涵盖婚前、孕前、孕期、新生儿和儿童各阶段的 SMA 预防, 既能提高出生人口素质, 还能为患儿的身心健康提供有效的帮助和保障。

国际上, 美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)、美国妇产科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 在 2008—2017 年先后发布多个针对携带者筛查、新生儿筛查的指南, 建议每一位孕妇筛查 SMA^[1-4]。我国近年来也陆续发布了关于 SMA 的临床遗传诊断^[5]、多学科管理共识^[6-7]、临床实践指南^[8]、呼吸管理专家共识^[9], 这些指南共识的制定和实施对我国

SMA 的防治工作起到了积极的作用。但我国目前尚无系统性针对 SMA 三级预防的指南。为了从整体上提高我国 SMA 预防能力, 努力实现“健康中国 2030”规划纲要的战略目标, 落实预防为主的 SMA 预防工作方针, 由中华医学会神经病学分会神经遗传学组牵头, 参考国内外最新研究结果和相关指南, 结合当前国内医疗发展实际情况, 基于美国预防医学工作组 (U.S. Preventive Services Task Force) 的分级方法, 讨论并撰写了 SMA 中国三级预防指南, 旨在为我国 SMA 的三级预防提供更加实用、规范的指导。

本指南的推荐等级和证据级别见表 1。

SMA 三级预防总体框架

SMA 是一种常染色体隐性遗传的严重神经肌肉疾病, 是出生缺陷的原因之一。为减少出生缺陷的发生, 世界卫生组织提出了出生缺陷干预“三级预防”策略, 通过孕前咨询和检查、产前检查和新生儿疾病筛查等手段来预防和减少出生缺陷。为了进一步规范和完善我国 SMA 三级预防, 我们讨论并撰写了 SMA 中国三级预防指南: 一级预防针对高危人群和一般人群进行扩展性携带者筛查 (expanded carrier screening, ECS), 并进行干预, 避免 SMA 出生缺陷的发生; 二级预防通过产前诊断减少 SMA 患者的出生; 三级预防通过对新生儿/儿童期筛查, 实现早期发现, 早期诊断, 早期干预。该指南的发布和实施将为我国 SMA 预防实践发挥积极作用。

表 1 本指南的推荐等级和证据级别

Table 1 Recommended level and evidence level of this guideline

证据级别	推荐等级
I 级证据: 来自至少一个设计良好的随机对照临床试验中的证据	A 级推荐: 良好的科学证据提示该医疗行为带来的获益实质性地超过其潜在的风险。临床医生应当对适用的患者告知或提供该医疗行为
II-1 级证据: 来自设计良好的非随机对照试验中的证据	B 级推荐: 至少是较好的科学证据提示该医疗行为带来的获益超过其潜在的风险。临床医生应对适用的患者讨论该医疗行为
II-2 级证据: 来自设计良好的队列研究或病例对照研究 (最好是多中心研究) 的证据	C 级推荐: 至少是尚可的科学证据提示该医疗行为能提供益处, 但获益与风险十分接近, 无法进行一般性推荐。临床医生不需要提供此医疗行为, 除非存在某些个体性考虑
II-3 级证据: 来自多个带有或不带有干预的时间序列研究的证据。非对照试验中得出的差异极为明显的结果有时也可作为这一等级的证据	D 级推荐: 至少是尚可的科学证据提示该医疗行为的潜在风险超过潜在获益; 临床医生不应该向无症状的患者常规实施该医疗行为
III 级证据: 来自临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见	I 级推荐: 该医疗行为缺乏科学证据, 或证据质量低下, 或相互冲突, 例如风险与获益无法衡量和评估。临床医生应当帮助患者理解该医疗行为存在的不确定性

一、目标人群

1. 重点人群: (1) 确诊为 SMA 患者的家庭成员; (2) SMN1 致病变异携带者 (SMA 携带者) 及其配偶; (3) 生育过 SMA 患儿的夫妻; (4) 有 SMA 临床表现的患者。

2. 一般人群: 未发生 SMA 临床事件的所有育龄人群。

二、SMA 的三级预防策略

我们将 SMA 的三级预防策略总结为图 1。

一级预防

一、概述

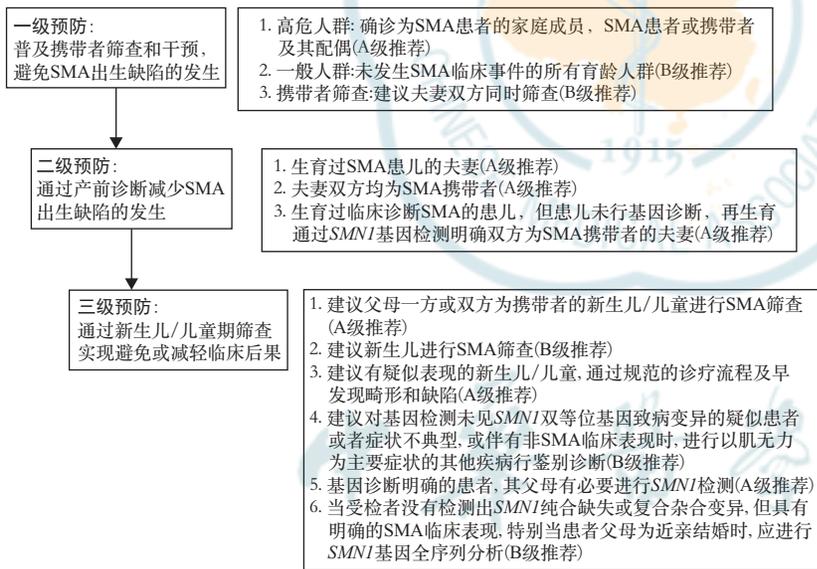
SMA 一级预防是指对通过婚前/孕前目标人群进行 SMA 相关的科普教育、开展 ECS, 从而减少和消除 SMA 缺陷患儿出生风险的系列预防措施。携带者筛查是 SMA 一级预防重要手段, 可以降低 SMA 患儿出生的风险。ACMG 于 2008 年开始推广

SMA 携带者筛查, 效果明显^[10]。2017 年, ACOG 要求所有备孕和已育女性全部进行 SMA 筛查。2005 年中国台湾地区开始 SMA 筛查, 数据显示, 该地区 SMA 人群携带率为 1/48, 通过精准的产前诊断成功避免了 12 例 SMA 患儿的出生^[11]。目前, 我国还未在全国范围开展大规模 SMA 携带者的筛查, 局部地区的数据提示我国 SMA 致病变异的人群携带率为 1/50^[12-14]。大量的研究发现, 不同地域、不同人种都有极高的 SMA 携带率, SMA 严重致残致死, 可见, 对携带者筛查有极高的必要性和紧迫性。但是, 目前在国内一级预防的意识还非常薄弱, 现行的常规婚检 (非强制性) 和产检中均不包括对 SMA 等常见遗传疾病的筛查。尤其是 SMA 患儿的出生给患儿家庭经济上带来了沉重的负担, 精神上造成了巨大的痛苦, 同时消耗了大量医疗资源。近年来, 上海^[15]、广东^[16]、江苏^[17]、广西^[18]、云南^[19]、南京^[20]等地陆续开展了 SMA 携带者筛查, 使得 SMA 预防的窗口出现了前移, 这些地区的数据也显示

出 SMA 致病变异的人群携带率较高, 因此, 在我国尽快普及 SMA 携带者筛查势在必行, 刻不容缓。

二、SMA 携带者的类型

根据有无临床表型和是否携带致病性变异, 可将人群划分为 3 类: 患者、携带者和正常人。SMA 携带者是指一条染色体上的 SMN1 基因功能正常, 另一条染色体的 SMN1 基因存在致病变异的个体, 其表型正常, 但有遗传传递风险。2 名携带者结婚, 后代就有 1/4 的概率为 SMA 患儿, 1/2 的概率为携带者。携带者基因型主要分为 4 种: [1+0]、[2+0]、[1+1^d] 和 [2+1^d] (表 2)。通过对夫妻双方基因进行筛查, 可明确生育



SMN1: 运动神经元存活基因 1

图 1 脊髓性肌萎缩症 (SMA) 的三级预防策略

Figure 1 Three level prevention strategy for spinal muscular atrophy (SMA)

表 2 脊髓性肌萎缩症致病变异携带者的基因型分型 (参考遗传学诊断专家共识)

Table 2 Genotypes of carriers with pathogenic variation of spinal muscular atrophy (refer to the consensus of genetic diagnosis experts)

基因型	定义	描述	人群携带率
[1+0]	SMN1 基因 7 号外显子拷贝数为 1	该携带者一条染色体上 SMN1 功能正常, 另一条染色体上 SMN1 存在缺失或转换	1.58×10 ⁻²
[2+0]	SMN1 基因 7 号外显子拷贝数为 2	该携带者 2 个功能正常的 SMN1 基因拷贝位于同一条染色体, 另一条染色体存在 SMN1 缺失或转换	1.09×10 ⁻³
[1+1 ^d] 和 [2+1 ^d]	SMN1 基因 7 号外显子拷贝数为 1 或 2	一条染色体上的 SMN1 功能正常, 并且拷贝数为 1 或 2, 另一染色体上的 SMN1 基因存在微小变异而功能异常	4.72×10 ⁻⁴ 1.99×10 ⁻⁵

注: SMN1: 运动神经元存活基因 1

SMA 患儿的风险,进而通过产前诊断进行确诊,从而降低人群中 SMA 患儿的出生率。

三、SMA 携带者的检测方法

1. 多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA): 是一种针对待检 DNA 序列进行定性和半定量分析的技术。优点: 高效、特异, 不仅能直接检测 *SMN1* 拷贝数, 还能同时检测 *SMN2* 拷贝数, 是目前国内外推荐诊断 SMA 使用的“金标准”。缺点: 不能检测 *SMN1* 基因微小变异和 *SMN1*[2+0] 基因型。

2. 荧光定量 PCR (quantitative PCR, qPCR): 该检测可分别对 *SMN1* 基因第 7、8 号外显子进行拷贝数相对定量, 来判断是否发生缺失变异。优点: 操作简便、成本低廉, 适用于人群筛查。缺点: 特异度不如 MLPA, 亦不能检测 *SMN1* 基因微小变异和 [2+0] 基因型^[21]。

3. ECS: 随着基因组高通量测序技术的发展, 基于 panel 的携带者筛查技术可以同时筛查涵盖包括 SMA 在内的数百种疾病。优点: 可同时筛查上百种疾病基因突变的携带情况。缺点: 目前国内尚无统一的标准, panel 的设计和 ECS 的临床实践仍有待进一步验证。

4. 微小变异检测: 不超过 5% 的 *SMN1* 基因变异是因为存在微小变异导致功能异常, 对于这一部分变异通过常规检测难以检出。由于 *SMN1* 和 *SMN2* 高度同源, 目前的检测方法包括 *SMN1* 特异性长片段 PCR 结合巢式 PCR、RT-克隆测序、常规 Sanger 测序和三代测序, 但这些方法应用于一级预防有待进一步验证^[22-23]。

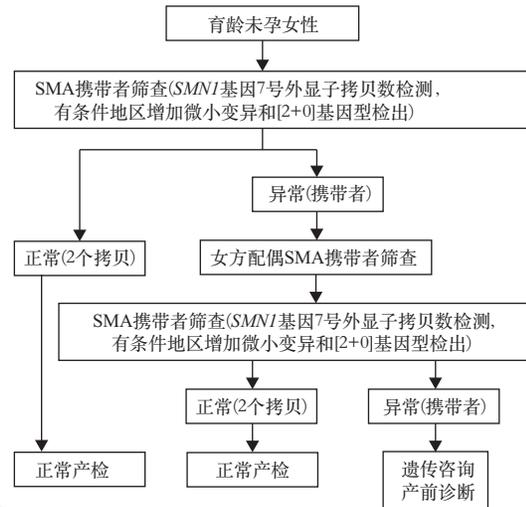
5. 胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic diagnosis, PGT): 指结合辅助生殖和遗传学分析技术, 对生育遗传病患儿高风险家庭进行胚胎活组织检查和遗传检测, 选择已知疾病不受累的胚胎移植从而获得健康的子代^[24]。

四、SMA 一级预防流程(图 2)和推荐意见

1. 建议携带者筛查面向以下人群进行: (1) 重点人群: 确诊的 SMA 患者的家庭成员, SMA 患者或携带者的配偶 (II-2 级证据, A 级推荐); (2) 一般人群: 未发生 SMA 临床事件的所有育龄人群 (II-2 级证据, B 级推荐)。

2. 对于筛查出 SMA 携带者的风险人群, 其配偶应该进行相关检测以便了解夫妻生育患儿的风险 (II-2 级证据, A 级推荐)。

3. 对高危人群提供包括遗传咨询、携带者筛



SMN1: 运动神经元存活基因 1

图 2 脊髓性肌萎缩症(SMA)一级预防流程

Figure 2 Primary prevention process of spinal muscular atrophy (SMA)

查、产前诊断、胚胎植入前遗传学检测、生育指导的综合方案, 均需要在具备相关资质的医疗机构进行 (II-3 级证据, A 级推荐)。

4. 采用 MLPA、qPCR 等经济的筛查技术, 或者覆盖面广的 ECS 技术, 全面开展对育龄人群的 *SMN1* 致病变异携带者热点筛查 (II-2 级证据, B 级推荐)。

5. 为每一位备孕或已孕的女性提供 SMA 筛查 (II-3 级证据, B 级推荐)。

6. 携带者筛查和咨询最好在婚前或怀孕前进行, 建议夫妻双方同时筛查 (II-3 级证据, B 级推荐)。

二级预防

一、概述

SMA 二级预防主要是指通过筛查孕早中期胎儿 *SMN1* 基因进行产前诊断, 及早发现 *SMN1* 基因致病性变异, 并进行干预, 是 SMA 三级预防中的第二道防线。由于 SMA 病情严重、治疗费用昂贵, 且一级预防尚未在全国普及, 产前诊断是我国现阶段 SMA 主要的预防手段。产前诊断是指在遗传咨询和诊断的基础上, 对妊娠早中期高风险和严重危害的胚胎或胎儿进行准确诊断。《中华人民共和国母婴保健法》第十八条指出, 对于患有严重遗传病的胎儿, 医生应向夫妻双方说明情况, 并就终止妊娠提出医学建议。对于患有严重遗传病的胎儿, 应建

议及时终止妊娠,这不仅保证了母亲的安全,而且降低了遗传病患儿的出生率。

二、产前诊断的方法

1. 产前诊断的对象:(1)生育过 SMA 患儿的夫妻;(2)夫妻双方均为 SMA 携带者;(3)生育过临床诊断 SMA 的患儿,但患儿夭折前并未行基因诊断,再生育前已经通过 *SMN1* 基因检测明确双方为 SMA 携带者的夫妻。

2. 产前诊断时机及采集样本类型:(1)孕早期(10~12 周)采集胎儿绒毛;(2)孕中期(18~22⁶周)采集羊水细胞。

3. 产前诊断技术:(1)*SMN1* 缺失型推荐采用 MLPA 或 qPCR 或 ECS 技术;(2)局限性说明:①如果缺少父母基因型数据,无法检测胎儿新生的 *SMN1* 微小变异;②无法检测胎儿为 *SMN1*[2+0] 基因型携带者;③无法检测胎儿为 *SMN1* 缺失的低比例嵌合体。

4. 注意事项:(1)母源污染是导致错误产前诊断的重要根源,对绒毛组织要尽量去除可能的母源组织,当羊水有血性污染时要进行细胞培养,无论是绒毛还是羊水,均应同时以短串联重复序列或单核苷酸多态性为标记进行连锁分析,排除母源污染的可能;(2)实施产前诊断前必须预分析先证者及父母的基因型,先证者的 *SMN1* 的变异类型需明确才可制定该家系产前诊断的策略和诊断技术。

5. 局限性:(1)大部分产前诊断机构仅针对 *SMN1* 缺失型进行产前诊断;(2)复合杂合变异的 SMA 家庭行产前诊断应到有检测 *SMN1* 微小变异经验的机构进行。

三、SMA 二级预防的遗传咨询

1. 告知 SMA 产前诊断的目的和可能的结果(正常个体、携带者或受累胎儿)。

2. 告知获得产前诊断结果,胎儿的取舍由其父母知情选择。

3. 告知产前诊断的方法及原理以及基因检测范围局限性。

4. 告知产前诊断的价格和报告时间,取材的种类和时间。

5. 告知产前诊断的孕妇,产前诊断取材中可能会无法避免母源污染,有需要重新取材的可能。

6. 告知获得 SMA 产前检测报告

后需继续进行遗传咨询。

四、SMA 二级预防流程(图 3)和推荐意见

1. SMA 产前诊断的对象:(1)生育过 SMA 患儿的夫妻(Ⅱ-2 级证据, A 级推荐);(2)夫妻双方均为 SMA 携带者(Ⅱ-2 级证据, A 级推荐);(3)生育过临床诊断 SMA 的患儿,但患儿夭折前未行基因诊断,再生育通过 *SMN1* 基因检测明确双方为 SMA 携带者的夫妻(Ⅱ-3 级证据, A 级推荐)。

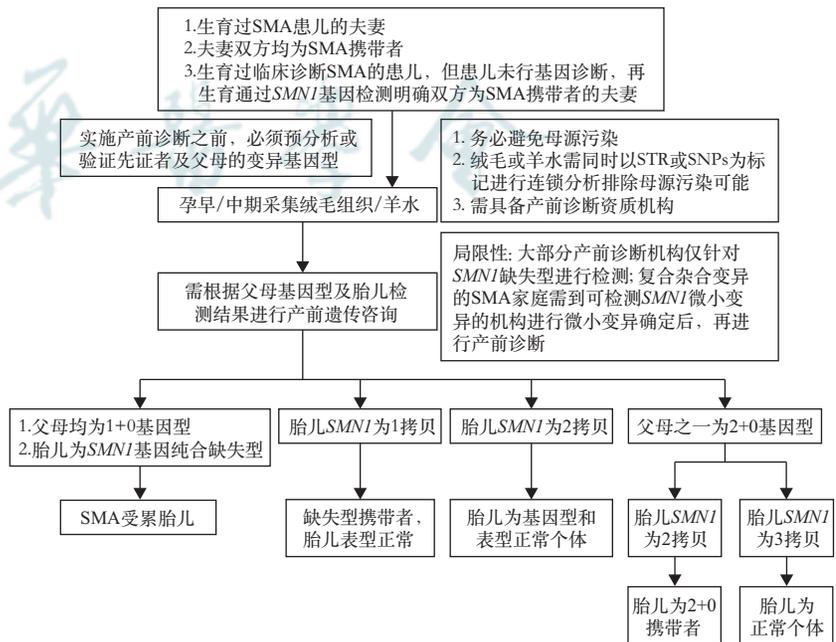
2. SMA 产前诊断的时机:(1)孕早期(10~12 周)采集胎儿绒毛(Ⅱ-1 级证据, B 级推荐);(2)孕中期(18~22⁶周)采集羊水细胞(Ⅱ-1 级证据, B 级推荐)。

3. SMA 产前诊断的检测技术:(1)MLPA、qPCR 或 ECS 技术(Ⅱ-2 级证据, A 级推荐);(2)当 MLPA、qPCR 或 ECS 阴性,可考虑微小变异检测(Ⅲ级证据, I 级推荐)。

三级预防

一、概述

SMA 三级预防是指在新生儿至儿童阶段进行 SMA 疾病早期的筛查和干预,争取更佳的临床结局。目前全世界范围内已有多个国家实施了 SMA 新生儿筛查项目^[25]。SMA 的治疗往往需要多学科的综合评估和管理,针对 SMA 的诊断、治疗、处理



SMN1: 运动神经元存活基因 1; STR: 短串联重复序列; SNPs: 单核苷酸多态性

图 3 脊髓性肌萎缩症(SMA)二级预防流程

Figure 3 Secondary prevention process of spinal muscular atrophy (SMA)



参考 2019 年的《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》^[6]和 2020 年的《脊髓性肌萎缩症的临床实践指南》^[8]。

二、SMA 的检查方法

1. 血清肌酸激酶检测:血清肌酸激酶水平正常或轻中度升高。

2. 肌电图检测:提示广泛神经源性损害。

3. 基因检测:MLPA、qPCR 等可检测 *SMN1* 基因拷贝数变异,如第 7 号或者第 7、8 号外显子纯合缺失突变;巢式 PCR 可以检测 *SMN1* 基因外显子和邻近内含子区域的微小变异;二代测序可用于 SMA 鉴别诊断筛查其他肌无力相关疾病;三代测序可同时检测 *SMN1* 基因拷贝数变异和微小变异^[26-27]。

三、SMA 的诊断

1. 临床表现:主要表现为进行性、对称性肢体近端为主的肌无力,下肢重于上肢,体格检查可见肌肉震颤。根据起病年龄、运动里程碑及病情进展程度,SMA 在临床上分为 5 型:0 型、1 型、2 型、3 型和 4 型。其中 1 型占比最多,4 型占比较少。不同类型 SMA 的临床表现和生存期限见表 3。

2. 辅助检查:血清学检查可见肌酸激酶值正常或轻度升高,肌电图提示广泛神经源性损害。

3. 基因诊断:基因检测显示 *SMN1* 第 7 号外显子纯合缺失突变或双等位突变,阳性结果可确诊 SMA。

4. 鉴别诊断:当患者临床考虑 SMA 但基因检测未见 *SMN1* 双等位基因致病变异,或临床症状不典型,或伴有非 SMA 临床表现时,需要和以肌无力为主要表现的其他疾病进行鉴别诊断。如 6 个月以下患儿需鉴别其他软婴综合征,6 个月以上的患儿需要鉴别其他神经肌肉病。常选择二代测序技术用于鉴别诊断。

四、SMA 的治疗

1. 常规治疗:要联合多学科、多专业对患者进

行全面系统的评估,制定合理的个性化的对症处理和康复等治疗方案,治疗方案包括骨科/脊柱外科的矫正和管理,呼吸功能的维系和管理,消化系统功能的维系和管理,以及营养和支持疗法,还要涉及患者带病生存期间的紧急医疗救护、转诊、平稳过渡、免疫接种与心理治疗等方方面面(具体可参照《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》^[6])。

2. 基因治疗:近年来 SMA 的基因治疗领域取得了较大的进展,包括利用非复制型腺相关病毒 9 型作为载体,将正确的 *SMN1* 基因引入神经元细胞以产生全长 SMN 蛋白的治疗药物 OAV101 注射液^[28-29]。

3. 作用于 *SMN2* 基因的基因修饰治疗:反义寡核苷酸药物诺西那生钠注射液和口服小分子剪接修饰剂利司扑兰口服溶液用散等^[30-31]。

4. 未来潜在治疗方法:包括其他 *SMN* 修饰基因、第三代反义寡核苷酸、神经保护药物、肌肉激活药物和干细胞治疗等^[32]。

五、SMA 三级预防流程(图 4)和推荐意见

1. 建议在新生儿期进行 SMA 筛查,以使 *SMN1* 双等位基因致病性变异的新生儿得以早诊早治,避免或减轻不良后果的发生,新生儿 SMA 筛查对于提高儿童健康水平具有重要的社会和经济效益(Ⅱ-2 级证据, B 级推荐)。

2. 建议父母一方或双方是携带者的新生儿/儿童进行 SMA 筛查(Ⅱ-2 级证据, A 级推荐)。

3. 有疑似 SMA 表现的新生儿/患儿(6 个月内有严重进行性肌无力、吞咽困难;6 个月以上有运动神经元受累和肌肉萎缩),建议按照规范的诊疗流程对相应的畸形和缺陷加以鉴别和排查(Ⅱ-3 级证据, A 级推荐)。

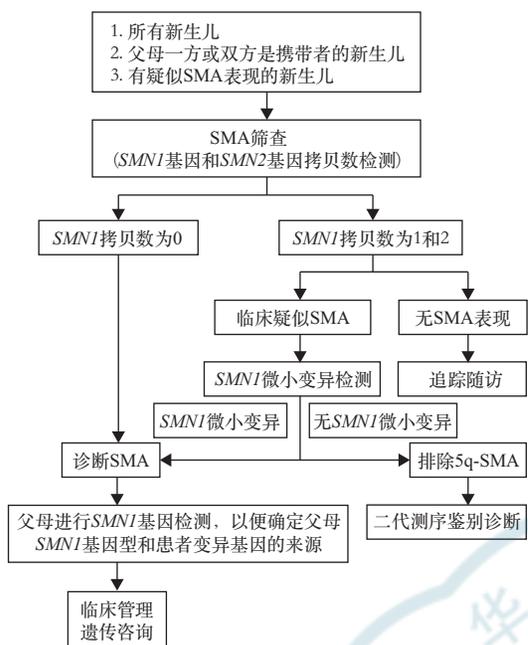
4. 对基因检测未见 *SMN1* 双等位基因致病变异的疑似患者或者症状不典型,建议选择二代测序技术及其他高通量诊断技术鉴别诊断(Ⅲ级证据,

表 3 不同类型脊髓性肌萎缩症的特点

Table 3 Characteristics of different types of spinal muscular atrophy

类型	OMIM#	起病年龄	临床表现	生存期限
0 型	无	出生前/出生时	妊娠晚期胎动减少,出生时常合并重度肌无力及肌张力过低、反射消失,可合并先天性心脏病	常小于 6 个月
1 型	253300	6 个月内	严重肌张力减退,对称性弛缓性肌无力以及运动发育障碍	常小于 2 岁
2 型	253550	6~18 个月	出生早期肌张力低下,随年龄增长可缓慢获得运动能力,可独坐但无法行走	多可达 25 岁
3 型	253400	18 个月至青少年期	早期可独立行走,但反复跌倒上下楼困难	正常
4 型	271150	成人	仅有轻微的运动障碍,不影响呼吸系统	正常

注:OMIM:在线人类孟德尔遗传数据库



SMN1: 运动神经元存活基因 1; SMN2: 运动神经元存活基因 2

图 4 脊髓性肌萎缩症(SMA)三级预防流程

Figure 4 Tertiary prevention process of spinal muscular atrophy (SMA)

B 级推荐)。

5. 建议临床诊断或临床疑似 SMA 的患者均应进行基因检测确诊。检测的目标基因为 SMN1 和 SMN2。其中 SMN1 拷贝数和致病性微小变异的检测结果用于疾病诊断或排除诊断, SMN2 拷贝数的检测结果作为患者诊断后的治疗、临床管理和预后评估的参考指标(Ⅱ-3 级证据, A 级推荐)。

6. 基因诊断明确的患者, 其父母有必要进行 SMN1 基因检测, 以便确定父母 SMN1 基因型和患者变异基因的来源, 进行遗传咨询(Ⅱ-3 级证据, A 级推荐)。

7. 当受检者没有检测出 SMN1 纯合缺失或复合杂合变异, 但具有明确的 SMA 临床诊断, 则可能存在检测范围外的致病性变异, 特别当患者父母为近亲婚配时, 应进行 SMN1 基因全序列分析, 以确诊 SMN1 双等位基因均为致病性微小变异的患者(Ⅲ级证据, B 级推荐)。

执笔 龙莉莉(中南大学湘雅医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)

顾问 黄荷凤(复旦大学附属妇产科医院)、梁秀龄(中山大学附属第一医院)

专家委员会成员名单(按姓名字母顺序排列) 曹立(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、陈超(中南大学生命科学院)、陈定邦(中山大学附属第一医院)、陈涛(昆明医科

大学附属第一医院)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、程楠(安徽中医药大学神经病学研究所)、陈子怡(中山大学附属第一医院)、丛树艳(中国医科大学附属盛京医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、戴毅(中国医学科学院北京协和医院)、邓艳春(空军军医大学西京医院)、丁晶(复旦大学中山医院)、方琪(苏州大学附属第一医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、胡晓(贵州省人民医院)、黄珊珊(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、黄旭升(解放军总医院)、江泓(中南大学湘雅医院)、江文(空军军医大学西京医院)、柯青(浙江大学医学院附属第一医院)、李东(天津市儿童医院)、李宏福(浙江大学医学院附属第二医院)、李蜀渝(中南大学湘雅医院)、李伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、李文辉(复旦大学附属儿科医院)、李西华(复旦大学附属儿科医院)、李卓(中南大学生命科学学院)、利婧(中山大学附属第一医院)、梁德生(中南大学生命科学学院)、林鹏飞(山东大学齐鲁医院)、刘卫平(中南大学湘雅医院)、刘小璇(北京大学第三医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢正娟(南京大学医学院附属鼓楼医院)、卢彦平(解放军总医院)、罗曼(广西医科大学附属第一医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、吕鹤(北京大学第一医院)、吕洋(重庆医科大学附属第一医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、马爱军(青岛大学附属医院)、毛翥(湖南省妇幼保健院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、欧阳焱(中国医科大学附属第一医院)、彭镜(中南大学湘雅医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、蒲传强(解放军总医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、沈璐(中南大学湘雅医院)、宋晓南(吉林大学第一医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、汤建光(中南大学湘雅二医院)、王朝东(首都医科大学宣武医院)、王华(湖南省儿童医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、王小珊(南京脑科医院)、王艺(复旦大学附属儿科医院)、卫玲(安徽医科大学附属第一医院)、郭玲仟(中南大学生命科学学院)、郭剑军(复旦大学华山医院)、吴军(郑州大学第一附属医院)、吴丽文(湖南省儿童医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、徐晨明(复旦大学附属妇产科医院)、杨飞(解放军总医院)、杨志仙(北京大学第一医院)、余昊(浙江大学医学院附属第二医院)、曾凡(陆军特色医学中心)、张成(中山大学附属第一医院)、张炜(山西医科大学第一医院)、赵玉华(西藏自治区人民医院)、郑卉(南方医科大学南方医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Grody WW, Thompson BH, Gregg AR, et al. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening[J]. Genet Med, 2013, 15(6): 482-483. DOI: 10.1038/gim.2013.47.

- [2] Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine—points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(3): 653-662. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000666.
- [3] Committee Opinion No. 690: carrier screening in the age of genomic medicine[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): e35-e40. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001951.
- [4] Prior TW; Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy [J]. *Genet Med*, 2008, 10(11): 840-842. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318188d069.
- [5] 北京医学会医学遗传学分会, 北京罕见病诊疗与保障学会. 脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(40): 3130-3140. DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20200803-02267. Medical Genetics Branch of Beijing Medical Association, Beijing Society for Diagnosis and Treatment of Rare Diseases. Expert consensus on genetic diagnosis of spinal muscular atrophy[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(40): 3130-3140. DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20200803-02267.
- [6] 北京医学会罕见病分会, 北京医学会医学遗传学分会, 北京医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 等. 脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(19): 1460-1467. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0376-2491.2019.19.006. Rare Diseases Branch of Beijing Medical Association, Medical Genetics Branch of Beijing Medical Association, Neuromuscular Group, Neurology Branch of Beijing Medical Association, et al. Expert consensus on the multidisciplinary management of spinal muscular atrophy [J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(19): 1460-1467. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0376-2491.2019.19.006.
- [7] 中国医师协会儿科医师分会, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸学组. 脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识(2022 版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(6): 401-411. DOI: 10.3760/cmaj.cn101070-20220124-00092. Pediatricians Branch of Chinese Medical Doctor Association, Pediatric Respiratory Group, Pediatricians Branch, Chinese Medical Doctor Association. Consensus statement for standard of pulmonary management in spinal muscular atrophy (2022 version) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2022, 37(6): 401-411. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220124-00092.
- [8] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. 脊髓性肌萎缩症的临床实践指南[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3): 263-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.007. Genetic Disease Clinical Practice Guideline Writing Group, Chinese Society of Medical Genetics. Clinical practice guidelines for spinal muscular atrophy [J]. *Chin J Med Genet*, 2020, 37(3): 263-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.007.
- [9] 中国医师协会儿科医师分会, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸学组. 脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识(2022 版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(6): 401-411. DOI: 10.3760/cmaj.cn101070-20220124-00092. Pediatricians Branch of Chinese Medical Doctor Association, Pediatric Respiratory Group, Pediatricians Branch, Chinese Medical Doctor Association. Consensus statement for standard of pulmonary management in spinal muscular atrophy (2022 version) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2022, 37(6): 401-411. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220124-00092.
- [10] Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state [J]. *Genet Med*, 2018, 20(6): 608-613. DOI: 10.1038/gim.2017.152.
- [11] Su YN, Hung CC, Lin SY, et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107, 611 pregnant women during the period 2005-2009: a prospective population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17067. DOI: 10.1371/journal.pone.0017067.
- [12] Li C, Geng Y, Zhu X, et al. The prevalence of spinal muscular atrophy carrier in China: evidences from epidemiological surveys [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(5): e18975. DOI: 10.1097/MD.00000000000018975.
- [13] Zhao S, Wang W, Wang Y, et al. NGS-based spinal muscular atrophy carrier screening of 10, 585 diverse couples in China: a pan-ethnic study [J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29(1): 194-204. DOI: 10.1038/s41431-020-00714-8.
- [14] Sheng-Yuan Z, Xiong F, Chen Y, et al. Molecular characterization of SMN copy number derived from carrier screening and from core families with SMA in a Chinese population [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(9): 978-984. DOI: 10.1038/ejhg.2010.54.
- [15] 龚波, 章莉, 侯雅萍, 等. 中国上海地区 4719 名孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(6): 670-672. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1003-9406.2013.06.008. Gong B, Zhang L, Hou YP, et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy in 4719 pregnant women in Shanghai region [J]. *Chin J Med Genet*, 2013, 30(6): 670-672. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1003-9406.2013.06.008.
- [16] 周成, 宋春林, 黄湘, 等. 广东佛山地区 19297 名孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(2): 241-245. Zhou C, Song CL, Huang X, et al. Carrier screening and prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy among 19297 pregnant women from Foshan region, Guangdong province [J]. *Chin J Birth Health Heredity*, 2022, 30(2): 241-245.
- [17] 张菁菁, 王玉国, 马定远, 等. 江苏地区 5776 例孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(6): 434-437. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.06.007. Zhang JJ, Wang YG, Ma DY, et al. Carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy in 5776 pregnant women from Jiangsu region [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2021, 30(6): 434-437. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.06.007.
- [18] 谭建强, 张旭, 王远流, 等. 广西柳州地区 4931 例孕妇脊髓性肌萎缩症突变携带者的筛查及产前诊断 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(4): 467-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.001. Tan JQ, Zhang X, Wang YL, et al. Screening for spinal muscular atrophy mutation carriers among 4931 pregnant women from Liuzhou region of Guangxi [J]. *Chin J Med Genet*, 2018, 35(4): 467-470. DOI: 10.3760/cma.j.

- issn.1003-9406.2018.04.001.
- [19] 章印红, 王蕾, 贺静, 等. 云南地区 3049 名育龄人群脊髓性肌萎缩症携带者筛查结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(4): 384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.04.005.
- Zhang YH, Wang L, He J, et al. Result of carrier screening for spinal muscular atrophy among 3049 reproductive-age individuals from Yunnan region[J]. Chin J Med Genet, 2020, 37(4): 384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.04.005.
- [20] Zhang J, Wang Y, Ma D, et al. Carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy in 13, 069 Chinese pregnant women[J]. J Mol Diag, 2020, 22(6): 817-822. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2020.03.001.
- [21] Lee TM, Kim SW, Lee KS, et al. Quantitative analysis of *SMN1* gene and estimation of *SMN1* deletion carrier frequency in Korean population based on real-time PCR[J]. J Korean Med Sci, 2004, 19(6): 870-873. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.6.870.
- [22] Feng Y, Ge X, Meng L, et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic *SMN1* copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing[J]. Genet Med, 2017, 19(8): 936-944. DOI: 10.1038/gim.2016.215.
- [23] Li S, Han X, Xu Y, et al. Comprehensive analysis of spinal muscular atrophy: *SMN1* copy number, intragenic mutation, and 2+0 carrier analysis by third-generation sequencing[J]. J Mol Diagn, 2022, 24(9): 1009-1020. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2022.05.001.
- [24] Callum P, Iger J, Ray M, et al. Outcome and experience of implementing spinal muscular atrophy carrier screening on sperm donors[J]. Fertil Steril, 2010, 94(5): 1912-1914. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.071.
- [25] Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: where we stand and where to go[J]. Neuromuscul Disord, 2021, 31(6): 574-582. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.03.007.
- [26] Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening[J]. J Pediatr, 2017, 190: 124-129. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.06.042.
- [27] Kay DM, Stevens CF, Parker A, et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy[J]. Genet Med, 2020, 22(8): 1296-1302. DOI: 10.1038/s41436-020-0824-3.
- [28] Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 832-841. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.
- [29] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial[J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1390-1397. DOI: 10.1038/s41591-022-01867-3.
- [30] Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy[J]. N Engl J Med, 2018, 378(7): 625-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
- [31] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2021, 5(7): 491-500. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00100-0.
- [32] Wirth B. Spinal muscular atrophy: in the challenge lies a solution[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(4): 306-322. DOI: 10.1016/j.tins.2020.11.009.

· 启事 ·

中华医学会系列杂志版权声明

中华医学会系列杂志上刊载的所有内容,包括但不限于版面设计、数字资源、文字报道、图片、声音、录像、图表、标志、标识、广告、商标、商号、域名、软件、程序、专栏目录与名称、内容分类标准以及为注册用户提供的任何或所有信息,均受《中华人民共和国著作权法》《中华人民共和国商标法》《中华人民共和国专利法》及适用之国际公约中有关著作权、商标权、专利权及(或)其他财产所有权法律的保护,为中华医学会及(或)相关权利人专属所有或持有。中华医学会授权《中华医学杂志》社有限责任公司管理和经营。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于非商业用途、非营利、非广告目的而纯作个人消费时,应遵守著作权法以及其他相关法律的规定,不得侵犯中华医学会、《中华医学杂志》社有限责任公司及(或)相关权利人的权利。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于商业、营利、广告性目的时,需征得《中华医学杂志》社有限责任公司及(或)相关权利人的书面特别授权,注明作者及文章出处,并按有关国际公约和中华人民共和国法律的有关规定向相关权利人支付相关费用。

未经《中华医学杂志》社有限责任公司的明确书面特别授权,任何人不得变更、发行、播送、转载、复制、重制、改动、散布、表演、展示或利用中华医学会系列杂志的局部或全部的内容或服务或在非《中华医学杂志》社有限责任公司所属的服务器上作镜像,否则以侵权论,依照《中华人民共和国著作权法》及相关法律追究经济赔偿和其他侵权责任。

《中华医学杂志》社有限责任公司

